

beta-AMINOHYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND USE THEREOF**Publication number:** JP2004143053**Publication date:** 2004-05-20**Inventor:** TAKAYAMA WATARU; SHIRASAKI HITOHISA; INOUE ATSUSHI**Applicant:** SENJU PHARMA CO**Classification:**

- international: A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/04; A61P43/00; C07C259/06; C07C259/10; C07C275/16; C07C275/28; C07C275/30; C07C275/54; C07C311/13; C07C311/19; C07C311/58; C07D207/16; C07D215/06; C07D277/46; C07D295/08; C07B53/00; A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/00; A61P43/00; C07C259/00; C07C275/00; C07C311/00; C07D207/00; C07D215/00; C07D277/00; C07D295/00; C07B53/00; (IPC1-7): C07B53/00; C07C259/06; A61K31/165; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/275; A61K31/401; A61K31/426; A61K31/47; A61K31/5375; A61P31/04; A61P43/00; C07C259/10; C07C275/16; C07C275/28; C07C275/30; C07C275/54; C07C311/13; C07C311/19; C07C311/58; C07D207/16; C07D215/06; C07D277/46; C07D295/08; C07M7/00

- european:**Application number:** JP20020307534 20021022**Priority number(s):** JP20020307534 20021022**Report a data error here****Abstract of JP2004143053**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a [beta]-aminohydroxamic acid derivative having strong inhibitory actions on peptide deformylases and antimicrobial actions.

SOLUTION: A peptide deformylase inhibitor and an antimicrobial agent comprise a compound represented by formula (I) [wherein, R<SP>1</SP>denotes a 1-5C alkyl group; R<SP>2</SP>denotes an aromatic hydrocarbon group or a heterocyclic group; G<SP>1</SP>denotes a carbonyl group or a sulfonyl group; and L denotes a group represented by formula (IIa) (wherein, G<SP>2</SP>denotes a carbonyl group, a sulfonyl group or a chemical bond) of formula (I), formula (IIb) (wherein, n denotes 0 or an integer of 1), formula (IIc) (R<SP>3</SP>and R<SP>4</SP>denote each a hydrogen or a 4-6C alkyl group or are linked to denote a 3-7C alkylene group) or formula (IIId) (wherein, R<SP>5</SP>and R<SP>6</SP>denote each a hydrogen or a 1-5C alkyl group or are linked to denote a 3-7C alkylene group)] or a salt thereof.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-143053

(P2004-143053A)

(43) 公開日 平成16年5月20日(2004.5.20)

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
|--|----------------------------|-------------|
| C07C 259/06 | C07C 259/06 | 4C031 |
| A61K 31/165 | A61K 31/165 | 4C033 |
| A61K 31/17 | A61K 31/17 | 4C069 |
| A61K 31/18 | A61K 31/18 | 4C086 |
| A61K 31/275 | A61K 31/275 | 4C206 |
| 審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 44 頁) 最終頁に続く | | |
| (21) 出願番号 特願2002-307534 (P2002-307534) | (71) 出願人 000199175 | 最終頁に続く |
| (22) 出願日 平成14年10月22日 (2002.10.22) | 千寿製薬株式会社 | |
| | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 | |
| | (72) 発明者 高山 渉 | |
| | 兵庫県神戸市垂水区小東山本町2丁目21番1-902号 | |
| | (72) 発明者 白崎 仁久 | 最終頁に続く |
| | 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1-302号 | |
| | (72) 発明者 井上 淳 | |
| | 兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6-603号 | 最終頁に続く |
| | Fターム(参考) 4C031 AA01 | |
| | 4C033 AD13 AD16 AD17 AD20 | |
| | 4C069 AA16 | |

(54) 【発明の名称】 β -アミノヒドロキサム酸誘導体およびその用途

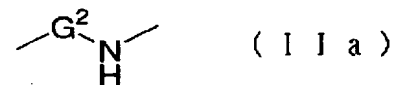
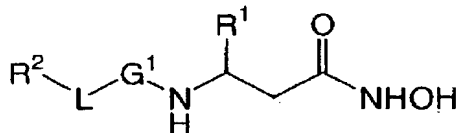
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】強力なペプチドデホルミラーゼ阻害作用および抗菌作用を有する β -アミノヒドロキサム酸誘導体を提供。

【解決手段】

式(I)

式(IIa)



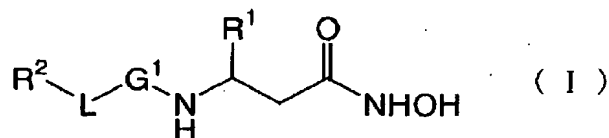
【式(I)中、 R^1 はC1~5のアルキル基を、 R^2 は芳香族炭化水素基または複素環基を、 G^1 はカルボニル基またはスルホニル基を、 L は式(IIa)を、(式(IIa)中、 G^2 はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。)、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

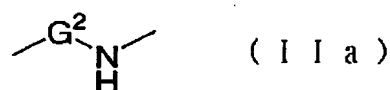
一般式 (I)

【化 1】



【式中、 R^1 は炭素数 1～5 の直鎖状または分枝状のアルキル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 G^1 はカルボニル基またはスルホニル基を、 L は式 (I I a)

【化 2】



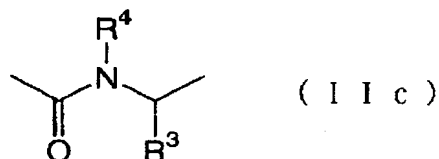
(式中、 G^2 はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。)、
式 (I I b)

【化 3】



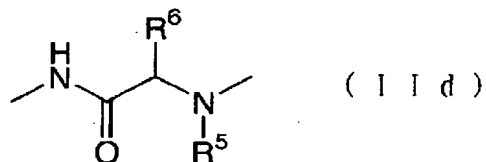
(式中、 n は 0 または 1 の整数を示す。)、
式 (I I c)

【化 4】



(式中、 R^3 と R^4 は同一または異なって水素または炭素数 4～6 のアルキル基、または連結して炭素数 3～7 のアルキレン基を示す。) または
式 (I I d)

【化 5】



(式中、 R^5 と R^6 は同一または異なって水素または炭素数 1～5 のアルキル基、または連結して炭素数 3～7 のアルキレン基を示す。) で表される基を示す。] で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R^2 の芳香族炭化水素基が炭素数 6～10 の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基、複素環基が 1～2 個の窒素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬。

【請求項 4】

ペプチドデホルミラーゼ阻害剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

抗菌剤である請求項 3 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ペプチドデホルミラーゼ阻害活性および抗菌活性を有する新規な β -アミノヒドロキシサム酸誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

次々と出現する薬剤耐性菌に対して抗菌力を発揮するために、今までにない新たな作用機序を有する化合物が求められている。原核生物におけるタンパク質合成は、メチオニル tRNA のホルミル化から始まり、N-末にホルミル基を有するポリペプチドが最初に合成される。ペプチドデホルミラーゼ（以下、PDF と記載することもある。）は、合成されたポリペプチドから N-末のホルミル基を切断する酵素で、原核生物の生育には不可欠な酵素である。一方、ヒトなどの真核生物のタンパク質合成は、ペプチドのホルミル化-脱ホルミル化を必要としないので、PDF を有しない。このため、細菌などの原核生物にのみ存在する PDF の阻害は抗菌剤開発の魅力的なターゲットである。PDF は活性部位に鉄を有するメタロプロテアーゼであり、その不安定なやえ精製が困難で阻害剤を探索するための活性測定ができなかった。しかし、近年の分子生物学の進歩により PDF が単離精製され、その阻害剤（例えば、非特許文献 1 参照。）の開発が始まった。

【0003】

現在までのところ報告されている PDF 阻害剤としては、天然物のアクチノニン（例えば、非特許文献 2 参照。）を始め、H-P h O S P h o n a t e 誘導体（例えば、非特許文献 3 参照。）、ペプチドアルデヒド誘導体（例えば、非特許文献 4 参照。）、ビフェニル酸誘導体（例えば、非特許文献 5 参照。）、ペプチドチオール誘導体（例えば、非特許文献 6 参照。）、スルホニルヒドロキシサム酸誘導体（例えば、非特許文献 7 参照。）、N-ホルミルヒドロキシルアミン誘導体（例えば、非特許文献 8 参照。）、ウレア誘導体（例えば、特許文献 1 参照。）、コハク酸誘導体（例えば、特許文献 1 参照。）、ペプチドヒドロキシサム酸誘導体（例えば、特許文献 2 参照。）などが挙げられるが、未だ臨床に用いられているものはなく、研究開発の段階である。

【0004】

一方、 β -アミノヒドロキシサム酸誘導体は、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤（例えば、特許文献 3 参照。）として、チューマーネクロシスファクターアルファ（TNF- α ）阻害剤（例えば、特許文献 3 参照。）として、TNF- α 変換酵素（TAG E）阻害剤（例えば、特許文献 4 参照。）、ニュートラルエンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、特許文献 5 参照。）として、ジペプチジルアミノペプチダーゼ阻害剤（例えば、非特許文献 9 参照。）として今まで多くの報告がされているが、PDF 阻害剤としては上述のペプチドヒドロキシサム酸誘導体（例えば、特許文献 2 参照。）に述べられているだけである。

【0005】

【特許文献 1】

国際公開第 01/44178 号パンフレット

【特許文献 2】

国際公開第 02/28829 号パンフレット

【特許文献 3】

国際公開第 01/70734 号パンフレット

【特許文献 4】

10

20

30

40

50

米国特許第6326516号明細書

【特許文献5】

欧州特許出願公開第262053号明細書

【0006】

【非特許文献1】

ラジャゴパラン・ビー・ティー・アール (Rajagopalan, P. T. R.)、外1名、「ザ・ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (The Journal of the American Chemical Society)」、1997年、第119巻、P. 12418-12419

【非特許文献2】

チェン・ダウ・ゼット (Chen, Dawn Z.)、外11名、「バイオケミストリー (Biochemistry)」、2000年、第39巻、P. 1256-1262

【非特許文献3】

フ・ユンチン (Hu, Yun-Jin)、外2名、「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)」、1998年、第8巻、P. 2479-2482

【非特許文献4】

デュランド・ダニエル・ジェイ (Durand, Daniel J.)、外3名、「アーカイブズ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス (Archives Biochemistry and Biophysics)」、1999年、第367巻、P. 297-302

【非特許文献5】

グリーン・バーバラ・ゴードン (Green, Barbara Gordon)、外3名、「アーカイブズ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス (Archives Biochemistry and Biophysics)」、2000年、第375巻、P. 355-358

【非特許文献6】

ハンティングトン・クリスティ・エム (Huntington, Kristi M.)、外3名、「バイオケミストリー (Biochemistry)」、2000年、第39巻、P. 4543-4551

【非特許文献7】

アフフェル・クリスチャン (Appel, Christian)、外10名、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、2000年、第43巻、P. 2324-2331

【非特許文献8】

クレメンツ・ジョン・エム (Clements, John M.)、外14名、「アンチミクロバイアル・エージェンツ・アンド・ケモセラピー (Antimicrobial Agents and Chemotherapy)」、2001年、第45巻、P. 563-570

【非特許文献9】

ブルレル・ロイズ・エム (Burrell, Louise M.)、外5名、「クリニカル・サイエンス (Clinical Science)」、1997年、第93巻、P. 43-50

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

強力なPDF阻害作用および抗菌作用を有するβ-アミノヒドロキサム酸誘導体を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

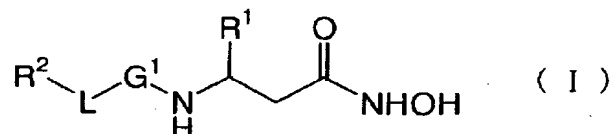
本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、強いP D F阻害作用および抗菌作用を有するβ-アミノヒドロキサム酸誘導体およびその塩を創製し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)

【化6】



10

〔式中、 R^1 は炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキル基を、 R^2 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 G^1 はカルボニル基またはスルホニル基を、 L は式(IIa)

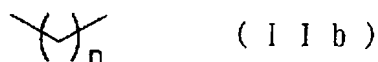
【化7】



20

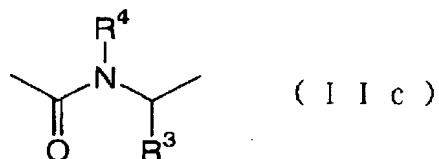
(式中、 G^2 はカルボニル基、スルホニル基または化学結合を示す。)、
式(IIb)

【化8】



(式中、 n は0または1の整数を示す。)、
式(IIc)

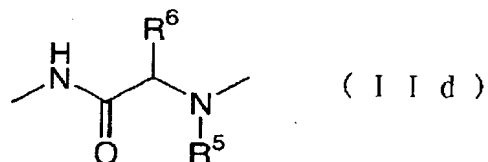
【化9】



30

(式中、 R^3 と R^4 は同一または異なって水素または炭素数4～6のアルキル基、または連結して炭素数3～7のアルキレン基を示す。)または
式(II d)

【化10】



40

(式中、 R^5 と R^6 は同一または異なって水素または炭素数1～5のアルキル基、または連結して炭素数3～7のアルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩、

(2) R^2 の芳香族炭化水素基が炭素数6～10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基、複素環基が1～2個の窒素原子および/または1個の硫黄原子を含む単環式また

50

は縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基である上記(1)記載の化合物またはその塩

(3) 上記(1)に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含有する医薬、

(4) ペプチドデホルミラーゼ阻害剤である上記(3)記載の医薬、

(5) 抗菌剤である上記(3)記載の医薬に関する。

【発明の実施の形態】

【0010】

上記式(I)中、 R^1 で表される炭素数1~5の直鎖状または分枝状のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、オクチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘプチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピルが挙げられる。好ましくは直鎖アルキル基であり、特にブチルが好ましい。

【0011】

上記式(I)中、 R^2 で表される芳香族炭化水素基としては炭素数6~10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基が好ましく、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。特にフェニル、ナフチルが好ましい。また、上記芳香族炭化水素基はその合成可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、例えばアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、炭素数1~5のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、オクチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘプチルなど)、炭素数1~5のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、セブチルブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシなど)、炭素数1~5のアルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、セブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノなど)、炭素数2~5のアシル基(例えばアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリルなど)、炭素数2~5のアシルアミノ基(例えばアセトアミド、プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、パレリルアミノ、イソパレリルアミノなど)、炭素数2~5のアシルオキシ基(例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、パレリルオキシ、イソパレリルオキシなど)、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、炭素数6~10の単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基(例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルなど)、1~2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基(例えば1-ピロリジン、ピペリジン、4-モルホリン、ピペラジン、2-キノリンなど)が挙げられる。好ましくはアミノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチル、フェニル、シアノ、4-モルホリン、ハロゲン原子(フッ素、塩素)である。

【0012】

上記式(I)中、 R^2 で表される複素環基としては1~2個の窒素原子および/または1個の硫黄原子を含む単環式または縮合多環式の芳香族または脂肪族複素環基が好ましく、例えば2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、1-ピロリジン、2-ピロリジン、3-ピロリジン、2-インドリル、3-インドリル、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-チエニル、3-チエニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルなどが挙げられる。特に5-チアゾリル、1-ピロリジン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルが好ましい。また、上記複素環基はその合成可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、該置換基としては上記芳香族炭化水素基が有し

ていてもよい置換基と同様のものが挙げられる。好ましくはメチル、アセトアミド、メトキシカルボニルである。

【0013】

上記式 (I Ic) 中、 R^3 および R^4 で表される炭素数 4～6 のアルキル基としては直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましく、例えばブチル、イソブチル、セブチル、オクチル、ヘンチル、イソヘンチル、ネオヘンチル、セトリル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-メチルヘンチル、3-メチルヘンチル、4-メチルヘンチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。特にイソブチルが好ましい。また、 R^3 と R^4 が連結した炭素数 3～7 のアルキレン基としては直鎖状または分枝状のアルキレン基（例えばトリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチルトリエチレン、2-メチルトリエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1-メチルトetraメチレン、2-メチルトetraメチレン、2-エチルトリメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-エチルトetraメチレン、ヘプタメチレンなど）が挙げられる。好ましくは直鎖アルキレン基であり、特にトリメチレンが好ましい。

【0014】

上記式 (I Id) 中、 R^5 および R^6 で表される炭素数 1～5 のアルキル基としては直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましく、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、オクチル、ヘンチル、イソヘンチル、ネオヘンチル、セトリル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピルが挙げられる。特にイソブチルが好ましい。また、 R^5 と R^6 が連結した炭素数 3～7 のアルキレン基としては上記 R^3 と R^4 が連結したアルキレン基と同様のものが挙げられる。好ましくは直鎖アルキレン基であり、特にトリメチレンが好ましい。

【0015】

本発明における一般式 (I) で表される化合物の塩としては生理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、P-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0016】

本発明における一般式 (I) で表される化合物には、立体異性体が存在する。本発明の化合物においては、すべての異性体およびそれらの異性体の混合物をもすべて包含するものである。

【0017】

本発明化合物の製造方法を下記に詳述する。本発明の化合物は、例えば下記一般反応式 A 法～D 法により製造することができる。本発明化合物のうち、L が式 (I Id) で表される化合物は、例えば一般反応式

A 法

【化 11】

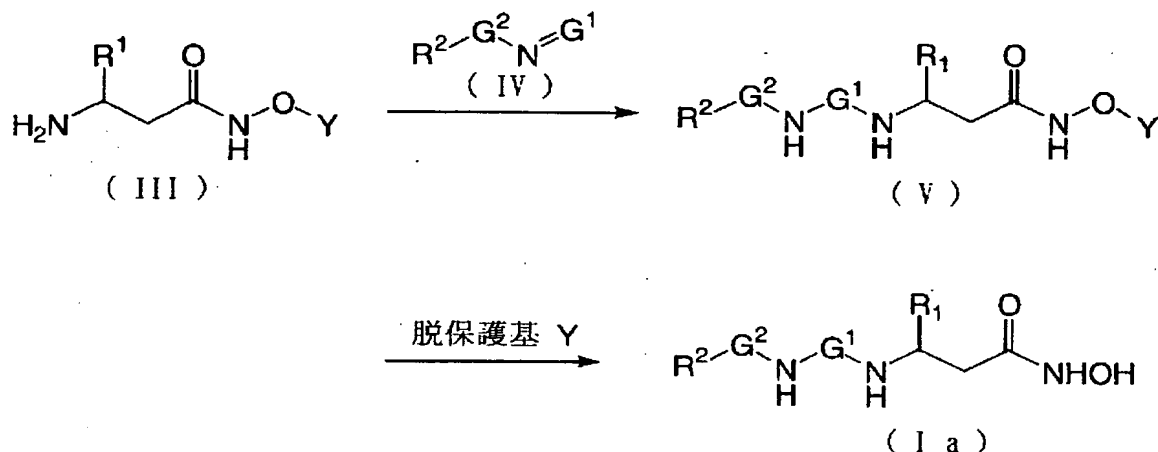
10

20

30

40

50



10

〔上記反応式中、Yは水酸基の保護基を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

【0018】

一般式(III)で表される化合物〔以下、化合物(III)と記載することもある。〕を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式(IV)で表される化合物を徐々に加えて反応させることにより、一般式(V)で表される化合物〔以下、化合物(V)と記載することもある。〕を製造することができる。Yで表される水酸基の保護基としては、例えばベンジル、4-ニトロベンジル、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジルなどを適宜使用できる。好ましくはベンジルである。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約2時間である。

20

30

【0019】

さらに化合物(V)のYを脱保護することにより、一般式(Ia)で表される化合物を製造することができる。脱保護の方法は、還元または酸加水分解があげられる。還元は、接触還元あるいはBirch還元(Birch, A. J.; Rao, G. Subba, Adv. Org. Chem., 1972, 8, 1.)など公知の方法を利用できるが、接触還元が好ましい。接触還元の触媒はパラジウム-炭素、ラネーニッケルおよび酸化白金などが挙げられるが、好ましくはパラジウム-炭素である。水素圧は約1気圧～約50気圧であるが、好ましくは約1気圧～約5気圧である。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、エーテル類(テトラヒドロフランなど)、有機酸類(酢酸など)およびこれらの混合溶媒を使用できる。反応温度は通常室温から加温下の範囲である。酸加水分解の条件としては、一般に濃塩酸を使用するが、三フッ素化ホウ素のようなルイス酸も使用できる。反応温度は、通常室温から加温下の範囲であり、好ましくは約30℃～約100℃の範囲である。反応時間は化合物または反応条件によって異なるが、通常は薄層クロマトグラフィーによる反応追跡より、すべての原料がなくなるまでである。

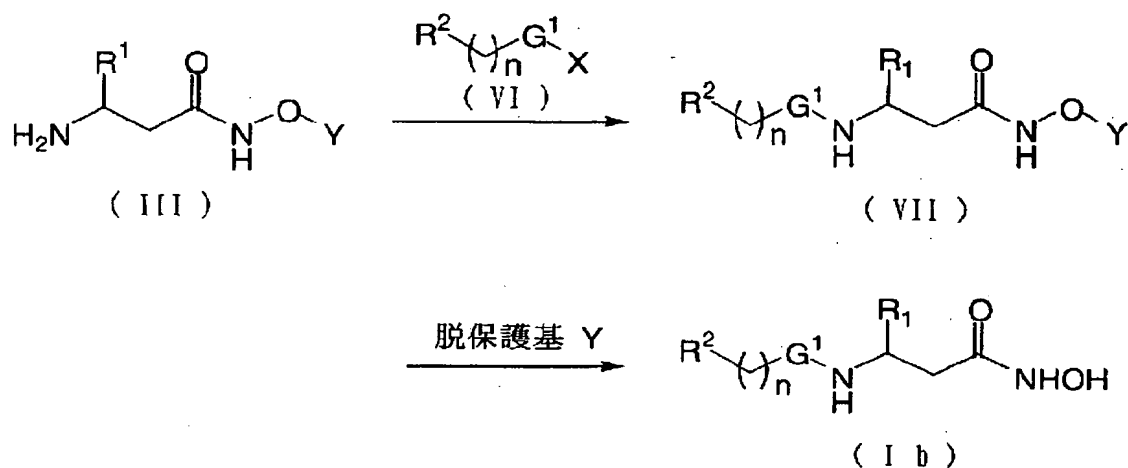
40

【0020】

本発明化合物のうち、式(I Ib)で表される化合物は、例えば下記一般反応式B法

【化12】

50



10

〔上記反応式中、Xはハロゲン原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

【0021】

化合物(III)を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式(VI)で表される化合物を徐々に加えて反応させることにより、一般式(VII)で表される化合物〔以下、化合物(VII)と記載することもある。〕を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

20

【0022】

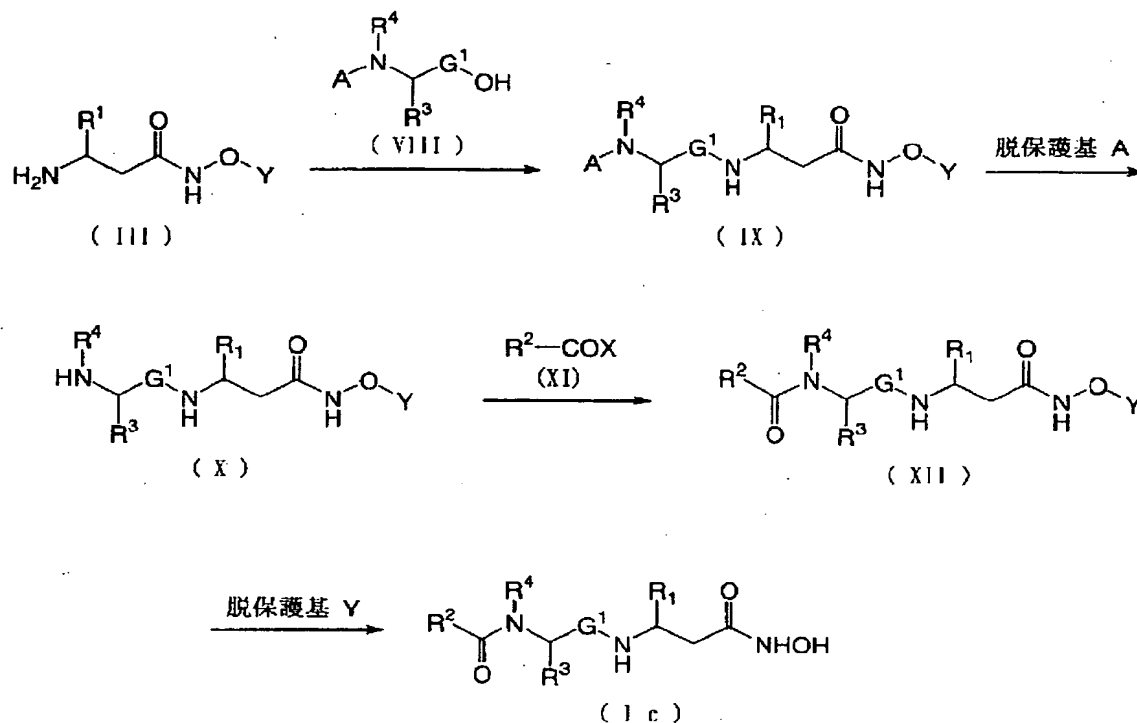
さらに化合物(VII)のYを脱保護することにより、一般式(Ib)で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行うことができる。

30

【0023】

本発明化合物のうち、Lが式(IIC)で表される化合物は、例えば下記一般反応式C法

【化13】



10

20

〔上記反応式中、Aはアミノ基の保護基を示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

【0024】

化合物(III)と一般式(VIII)で表される化合物〔以下、化合物(VIII)と記載することもある。〕またはカルボキシ基またはスルホン基におけるその反応性誘導体またはその塩を縮合させることにより、一般式(IX)で表される化合物〔以下、化合物(IX)と記載することもある。〕を製造することができる。Aで表されるアミノ基の保護基としては、例えばセーブトキシカルボニル(以下、Bocと記載することもある)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、P-メトキシカルボニルフェニルカルボニル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2,2,2-トリエトキシカルボニル、ベンゼンスルホンなどの通常ペプチド合成の分野で用いられるものを適宜使用できる。好ましくはBocである。化合物(VIII)のカルボキシ基またはスルホン基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化スルホンアミド、活性化エステルなどが挙げられる。

30

【0025】

酸ハロゲン化物および酸無水物としては、例えば置換されたリン酸(例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(例えば安息香酸など)のような酸との混合酸無水物または対称酸無水物などが挙げられる。

40

【0026】

活性化アミドの好適な例としては、例えばイミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールなどが挙げられる。活性化エステルの好適な例としては、例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、フロパルギルエステル、P-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メチルフェニルエス

50

テル、フェニルアソフェニルエステル、フェニルチオエステル、*p*-ニトロフェニルチオエステル、*p*-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ビラニルエステル、ビリジルエステル、8-キノリルチオエステル、または*N,N*-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1*H*)-ビリドン、*N*-ヒドロキシスクシンイミド、*N*-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの*N*-ヒドロキシ化合物とのエステルなどが挙げられる。

【0027】

化合物(VIII)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N*-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基塩などのような塩基塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(VIII)の種類によって任意に選択することができる。

【0028】

この反応において化合物(VIII)を遊離の形またはその塩の形で使用する場合には、*N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、*N*-シクロヘキシル-*N*'-モルホリノエチルカルボジイミド、*N*-シクロヘキシル-*N*'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、*N,N*-ジエチルカルボジイミド、*N,N*-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、*N,N*'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-*N*-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-*N*-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亞リン酸トリメチル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、塩化チオニル、塩化オキサリル、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルなどのハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(*m*-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(*p*-クロロベンゼンスルフォニルオキシ)-6-クロロ-1*H*-ベンゾトリアゾール、*N,N*-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどとの反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬などのような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

【0029】

縮合はアルカリ金属炭酸水素塩などの無機塩基、あるいはトリ低級アルキルアミン、ビリジン、*N*-低級アルキルモルホリンおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの有機塩基の存在下に行ってもよい。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせが好適である。

【0030】

有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランなどの慣用の溶媒あるいはそれら混合溶媒が挙げられる。好ましくは、ジクロロメタンと*N,N*-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約20℃～約50℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

【0031】

次いで化合物(IX)のAを脱保護することにより化合物(X)〔以下、化合物(X)と記載することもある。〕を製造することができる。Aの脱保護化剤としてはトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、ホロントリフルオリドなど広範囲のルイス酸またはヒドラジン、ジエチルアミン、モルホリン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどが使用できるが、塩化水素酸が好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン、ジメトキシベンゼン、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水などのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒がいずれも使用できるが、酢酸エチルが好ましい。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約3時間である。

【0032】

さらに化合物(X)を有機溶媒に溶解し、有機塩基存在下、一般式(XI)で表される化合物をゆっくり加えて反応させることにより、一般式(XII)で表される化合物〔以下、化合物(XII)と記載することもある。〕を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

10

【0033】

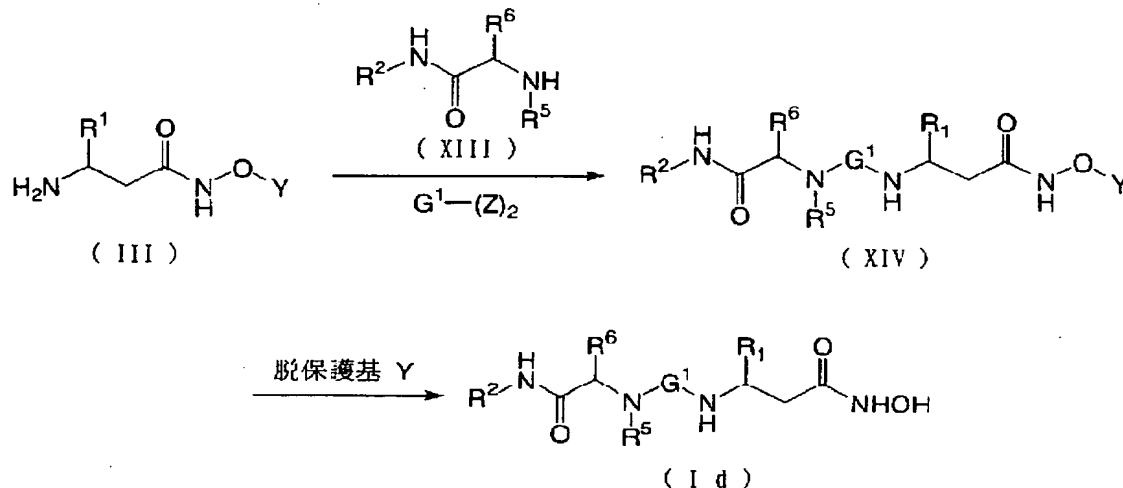
さらに化合物(XII)のYを脱保護することにより、一般式(Ic)で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行うことができる。

20

【0034】

本発明化合物のうち、Lが式(IId)で表される化合物は、例えば下記一般反応式D法

【化14】



30

〔上記反応式中、Zは塩素またはトリクロロメチルオキシを示し、その他の各記号は前記と同意義を有する。〕により製造することができる。

40

【0035】

ホスゲン、トリホスゲンまたは塩化スルフルルを有機溶媒に溶解し、化合物(III)と有機塩基を有機溶媒に溶解した溶液を滴下し、約5～約10分した後、さらに一般式(XIII)で表される化合物と有機塩基を有機溶媒に溶解した溶液を加えて反応させることにより、一般式(XIV)で表される化合物〔以下、化合物(XIV)と記載することもある。〕を製造することができる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジンなどが使用できるが、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが好適である。反応溶媒は、例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N、N

50

ージメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒を使用できるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタンが好適である。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約30分～約3時間の範囲であり、好ましくは約1時間である。

【0036】

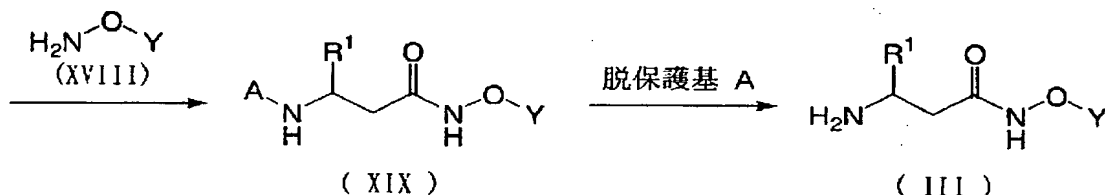
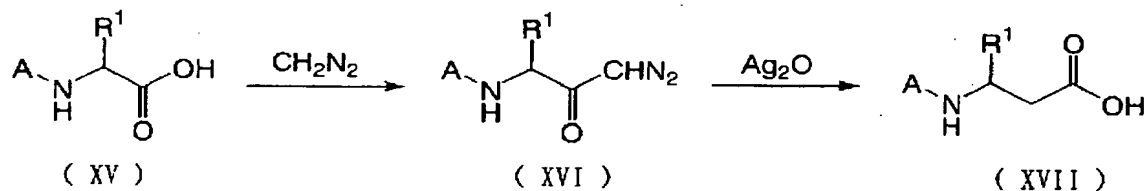
さらに化合物(XIV)のYを脱保護することにより、一般式(I.d)で表される化合物を製造することができる。脱保護は、前記A法と同様に行うことができる。

【0037】

上記A法～D法の出発原料である化合物(III)は、下記一般反応式

10

【化15】



20

【上記反応式中、各記号は前記と同意義を有する。】により表されるPlaucinskaらの方法(Plaucinska, K.; Liberek, B., Tetrahedron 1987, 43 (15), P. 3509-3517)に準じて製造することができる。

【0038】

30

一般式(XV)で表される化合物を有機溶媒中、イソブチルクロロフォルメートで処理して酸塩化物にした後、ジアソメタンと反応させることにより一般式(XVI)で表されるジアソ化合物〔以下、化合物(XVI)と記載することもある。〕を製造することができる。有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、(モノメトキシエチル)エチルエーテル、ジメトキシエチルエーテル、ジエトキシエタン、2-エトキシエチルエーテルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランとジエチルエーテルの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下の低温の範囲であり、好ましくは約-20℃～約5℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。化合物(XVI)は精製することなく次の反応へ使用することができる。

40

【0039】

次に化合物(XVI)を有機溶媒と水の混合溶媒中、チオ硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび酸化銀(I)で処理することにより、一般式(XVII)で表される化合物〔以下、化合物(XVII)と記載することもある。〕を製造することができる。有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタンなどの反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒あるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくはジオキサンである。反応温度は、通常室温から加温の範囲であり、好ましくは約80℃～約90℃の範囲である。反応時間は約1時間～約3時間の範囲であり、好ましくは約2時間である。

【0040】

50

次に化合物(XVII)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、有機溶媒中で一般式(XVII)で表される化合物[以下、化合物(XVII)と記載することもある。]と縮合させることにより一般式(XIX)で表される化合物[以下、化合物(XIX)と記載することもある。]を製造することができる。化合物(XVII)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステルなどが挙げられる。

【0041】

酸ハロゲン化物としては酸塩化物などが挙げられ、酸無水物としては、例えば置換されたリン酸(例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(例えば安息香酸など)のような酸との混合酸無水物または対称酸無水物などが挙げられる。

【0042】

活性化アミドの好適な例としては、例えばイミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールなどが挙げられる。活性化エステルの好適な例としては、例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、フロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メチルフェニルエステル、フェニルアソフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、8-キノリルチオエステル、またはN,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなどが挙げられる。

【0043】

化合物(XVII)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基塩などのような塩基塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(XVII)の種類によって任意に選択することができる。

【0044】

この反応において、化合物(XVII)を遊離の形またはその塩の形で使用する場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリメチル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、塩化チオニル、塩化オキサリル、例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルなどのハロギ酸低級アルキル、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサリウムヒドロキシド分子内塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(p-クロロベンゼンスルフォニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどとの反応によって調

10

20

30

40

50

製したいわゆるビルスマイヤー試薬などのような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

【0045】

縮合はアルカリ金属炭酸水素塩などの無機塩基、あるいはトリ低級アルキルアミン、ピリジン、N-低級アルキルモルホリンおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの有機塩基の存在下に行ってもよい。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせが好適である。

【0046】

有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランなどの慣用の溶媒あるいはそれら混合溶媒が挙げられる。好ましくは、ジクロロメタンとN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、約20℃～約50℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約12時間である。

【0047】

さらに化合物(XIX)のAを脱保護することにより化合物(III)を製造することができる。Aの脱保護化剤としては、例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、ホロントリフルオリドなど広範囲のルイス酸またはヒドラジン、ジエチルアミン、モルホリン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、炭酸カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウムなどが使用できるが、塩化水素酸が好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメトキシベンゼン、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水などのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒がいずれも使用できるが、酢酸エチルが好ましい。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは約0℃～約30℃の範囲である。反応時間は約1時間～約24時間の範囲であり、好ましくは約3時間である。

【0048】

このようにして得られるβ-アミノヒドロキサム酸誘導体は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0049】

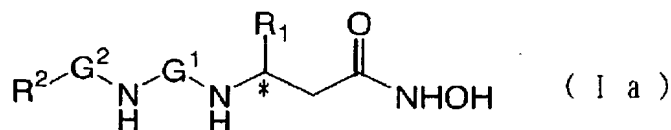
上記の一般反応式は本発明の化合物の合成方法を限定するものではなく、この分野で公知の他の方法を用いることもできる。また、ペプチド合成の手段は、液相合成法、固相合成法などのペプチド合成の常套手段を用いればよく、例えば、泉屋信夫他著、「ペプチド合成の基礎と実験」、丸善株式会社、1985年；矢島治明、榊原俊平著、「生化学実験講座1」、日本生化学会編、東京化学同人、1977年；木村俊也著、「続生化学実験講座1」、日本生化学会編、東京化学同人、1987年；鈴木信夫著、「第4版 実験化学講座 22 有機合成 IV」、日本化学会編、丸善株式会社、1992年などに記載された方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0050】

後述の実施例によって得られた化合物の構造式を下記に示す。なお、化合物に立体異性体が存在する場合、*印をつけてその立体配置を示す。

【0051】

【化16】



【0052】

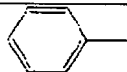
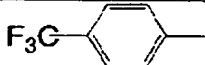
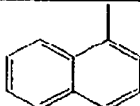

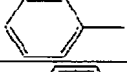

【表1】

10

20

30

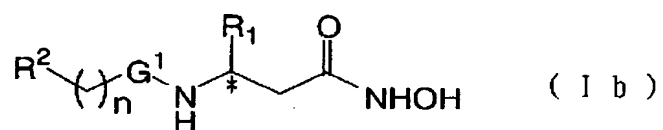
40

| 化合物番号 | R ¹ | R ² | G ¹ | G ² | * |
|-------|----------------|---|----------------|----------------|---|
| 化合物3 | n-ブチル |  | カルボニル | 化学結合 | S |
| 化合物4 | n-ブチル |  | カルボニル | 化学結合 | S |
| 化合物5 | n-ブチル |  | カルボニル | 化学結合 | S |
| 化合物6 | n-ブチル |  | カルボニル | カルボニル | S |
| 化合物7 | n-ブチル |  | カルボニル | スルホニル | S |
| 化合物8 | n-ブチル |  | カルボニル | スルホニル | S |

10

【0053】

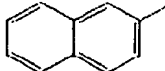
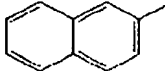
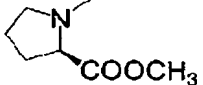
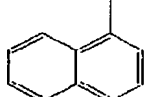
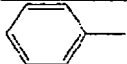
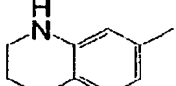

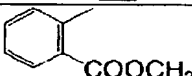
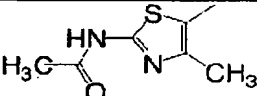
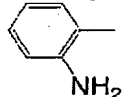
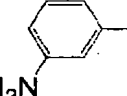
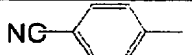
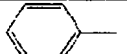

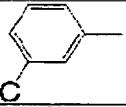
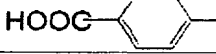
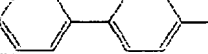
【化17】



20

【0054】

【表2】

| 化合物番号 | R ¹ | R ² | G ¹ | n | * |
|--------|----------------|---|----------------|---|---|
| 化合物 1 | n-ブチル |  | カルボニル | 0 | S |
| 化合物 2 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 10 | n-ブチル |  | カルボニル | 0 | S |
| 化合物 17 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 18 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 19 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 20 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 21 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 22 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 23 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 24 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 25 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 26 | n-ブチル |  | スルホニル | 1 | S |
| 化合物 27 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 28 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 29 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 30 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |

10

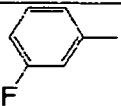
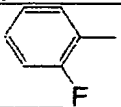
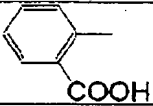
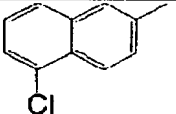
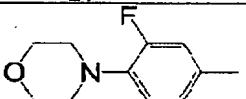
20

30

40

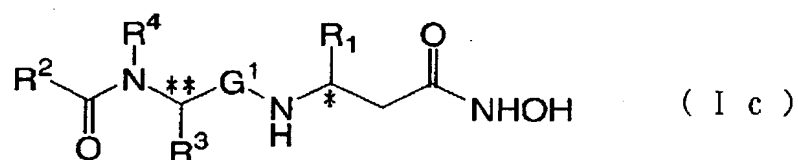
【 0 0 5 5 】

【 表 3 】

| 化合物番号 | R ¹ | R ² | G ¹ | n | * |
|---------|----------------|---|----------------|---|---|
| 化合物 3 1 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 3 2 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 3 3 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 3 4 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |
| 化合物 3 5 | n-ブチル |  | スルホニル | 0 | S |

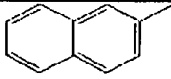
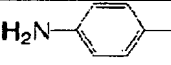
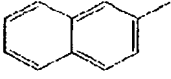
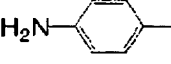
【 0 0 5 6 】

【 化 1 8 】



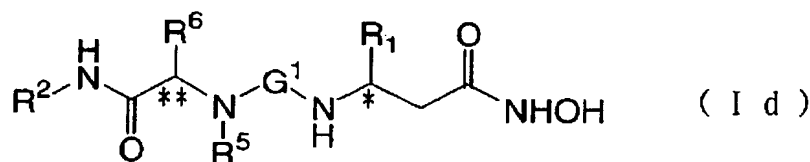
【 0 0 5 7 】

【 表 4 】

| 化合物番号 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | G ¹ | * | ** |
|---------|----------------|---|--|----------------|----------------|---|----|
| 化合物 1 3 | n-ブチル |  | 連結して —(CH ₂) ₃ — | | カルボニル | S | S |
| 化合物 1 4 | n-ブチル |  | 連結して —(CH ₂) ₃ — | | カルボニル | S | S |
| 化合物 1 5 | n-ブチル |  | イソブチル | 水素 | カルボニル | S | S |
| 化合物 1 6 | n-ブチル |  | イソブチル | 水素 | カルボニル | S | S |

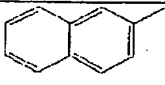

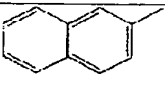
【 0 0 5 8 】

【 化 1 9 】



【0059】

【表5】

| 化合物番号 | R ¹ | R ² | R ⁵ | R ⁶ | G ¹ | * | ** |
|-------|----------------|---|--|----------------|----------------|---|----|
| 化合物9 | n-ブチル |  | 水素 | イソブチル | カルボニル | S | S |
| 化合物11 | n-ブチル |  | 連結して —(CH ₂) ₃ — | | カルボニル | S | S |
| 化合物12 | n-ブチル |  | 連結して —(CH ₂) ₃ — | | カルボニル | S | S |

10

20

【0060】

本発明の一般式(I)で表される化合物およびその塩(以下、本発明化合物と略称する場合がある。)は、文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れたPDF阻害活性および抗菌活性を有するため、それらを有効成分とし、必要により後記の担体などを組み合わせることにより、PDF阻害剤および抗菌剤として有用である。

【0061】

本発明化合物を含有する医薬は、温血動物(例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)に全身的または局所的に投与される。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射などの非経口法で投与される。局所的には皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。ヒトに経口的に投与される製剤としては、例えば粉末、粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤および液剤などが挙げられる。製剤が粉末、粒、錠剤、カプセル剤などとして製造される場合、固形製剤を製造するのに好適な任意の製薬担体、例えば賦形剤(デンプン、マンニトール、ブドウ糖、果糖、白糖など)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなど)、崩壊剤(デンプン、結晶セルロースなど)、結合剤(デンプン、アラビアゴムなど)などを用いることができ、コーティング剤(ゼラチン、白糖など)でコーティングされていてもよい。また、製剤がシロップや液剤として製造される場合、例えば安定剤(エデト酸ナトリウムなど)、懸濁化剤(アラビアゴム、カルメロースなど)、矯味剤(単シロップ、ブドウ糖など)、芳香剤などを適宜に選択して使用することができる。非経口的に製造される製剤としては、注射剤、坐剤などが挙げられる。製剤が注射剤として製造される場合、例えば溶剤(注射用蒸留水など)、安定化剤(エデト酸ナトリウムなど)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなど)、PH調整剤(塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなど)、懸濁化剤(メチルセルロースなど)を用いることができ、坐剤として製造される場合、例えば坐剤基剤(カカオ脂、マクロゴールなど)などを適宜に選択して使用することができる。外用製剤としては、例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、点鼻剤および点眼剤などが挙げられる。これら外用製剤には本発明化合物に加えて、例えば軟膏基剤(ワセリン、ミツロウ、ラノリンなど)、溶剤(生理食塩水、精製水など)、安定剤(エデト酸ナトリウム、クエン酸など)、湿潤剤(グリセリンなど)、乳化剤(ポリビニルピロリドンなど)、懸濁化剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなど)、界面活性剤(ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など)、保存剤(塩化ベ

30

40

50

ンサルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなど)、緩衝剤(ホウ酸、ホウ砂、酢酸ナトリウム、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤など)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなど)、PH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウムなど)など製薬学的添加剤、賦形剤、溶剤などを適宜に選択して使用することができる。

【0062】

本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、成人の感染症に使用する場合、1回あたりの投与量は、経口投与では通常約1～約1000mg、好ましくは約10～約200mgを1日1～4回である。皮膚に局所投与する場合には、通常本発明化合物を約0.01～約10w/w%、好ましくは約0.1～約5w/w%含有する軟膏剤を、1日1～5回塗布するのがよい。また、成人の眼感染症に局所的に使用する場合、通常本発明化合物を約0.001～約1.0w/v%、好ましくは約0.01～約0.5w/v%含有する点眼液を、1回約20～約50μL、1日1～6回点眼するのがよい。

10

【0063】

本発明の製剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の抗菌成分および/または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0064】

【実施例】

本発明を以下の実施例、試験例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

20

【0065】

実施例1 (1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物1)

工程1) Boc-レノロイシン(5.000g, 21.61mmol)とトリエチルアミン(2.405g, 21.61mmol)をテトラヒドロフラン50mLとジエチルエーテル50mLの混合溶媒に溶解し、-18℃でしながら、イソブチルクロロフォルメート(3.246g, 23.77mmol)を滴下した。15分間した後、ジアソメタンのジエチルエーテル溶液(約2.7g, 64.22mmol)を滴下した。反応混合物を-15℃で1時間した後、5℃でさらに終夜した。溶媒を減圧留去して、原液の1/3になるまで濃縮し、そこにジエチルエーテル100mLを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を室温下で減圧留去して、黄色油状物のジアソ化合物(5.510g, 99.8%)を得た。

30

【0066】

工程2) 酸化銀(I)(1.996g, 8.61mmol)、チオ硫酸ナトリウム(1.362g, 8.61mmol)と炭酸ナトリウム(1.027g, 9.69mmol)を水10mLに溶解し、81-85℃でしながら、上記の工程1)で得られたジアソ化合物(5.510g, 21.58mmol)のジオキサン溶液50mLを滴下した。この温度で1.5時間した後、酸化銀(I)(3.000g, 12.95mmol)を3回(1gずつ)に分けて加えた。窒素ガスの放出が止まった後、反応混合物を冷却し、水50mLを加え、不溶物を去した。液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を0.1N-塩酸で酸性にした。沈澱物を取し、水とヘキサンので洗浄後、乾燥して(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノヘプタン酸(4.880g, 92.0%)を白色結晶として得た。

40

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87-0.92 (3H, m), 1.27-1.38 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.54 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.89 (1H, m), 4.91 (1H, m).

【0067】

工程3) (3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノヘプタン酸(4.500g, 9.50mmol) 50

9. 18. 34 mmol) をジクロロメタン 150 mL に溶解し、氷冷下、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8. 7829. 55. 02 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2. 4789. 18. 34 mmol) および N-メチルモルホリン (9. 7259. 91. 70 mmol) を加えて、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4. 6639. 23. 84 mmol) を加えて、室温で終夜した。反応終了後、反応液にジクロロメタン 50 mL と水 50 mL を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1.0% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して、(1S)-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバミド酸 (セネテープチル) エステル (6. 0569. 94. 2%) を無色固形物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 88 (3H, t, $J = 6. 9$ Hz), 1. 21-1. 36 (4H, m), 1. 43 (9H, s), 1. 49-1. 51 (2H, m), 2. 33 (2H, m), 3. 77 (1H, m), 4. 69 (2H, s), 4. 90 (1H, m), 5. 40 (1H, m), 7. 36-7. 38 (5H, m).

【0068】

工程4) (1S)-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバミド酸 (セネテープチル) エステル (6. 0009. 17. 12 mmol) を酢酸エチル 10 mL に溶解し、氷冷下で 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (42. 80 mL, 171. 20 mmol) を加え、室温で 3 時間した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル 100 mL を加え、再び濃縮した。得られた無色固形物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒 (1:10 v/v) から再結晶し、(3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩 (4. 0809. 83. 0%) を無色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 84 (3H, m), 1. 27 (4H, m), 1. 50 (2H, m), 2. 25 (2H, t, $J = 6. 9$ Hz), 4. 33 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 7. 29-7. 33 (5H, m), 7. 57-7. 58 (2H, m), 7. 88-8. 02 (4H, m), 8. 32-8. 40 (1H, m), 11. 04 (1H, s).

30

【0069】

工程5) (3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩 (0. 2009. 0. 69 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、トリエチルアミン (0. 2099. 2. 07 mmol) を加えて、氷冷下しながら 2-ナフトイルクロリド (0. 1579. 0. 82 mmol) を滴下し、室温で終夜した。反応液に水 10 mL を加え、ジクロロメタンを減圧留去し、析出物を取り、水と酢酸エチル-ヘキサン混液 (1:2 v/v) で洗浄した後乾燥し、(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸 (1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド (0. 2809. 99. 2%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 67 (d, 3H, $J = 5. 7$ Hz), 0. 74-0. 80 (m, 9H), 1. 05-1. 20 (m, 3H), 1. 77 (m, 1H), 3. 56 (m, 1H), 3. 84 (m, 1H), 4. 70 (s, 2H), 7. 29-7. 36 (m, 7H), 7. 77-7. 81 (m, 3H), 8. 01 (d, 1H, $J = 7. 8$ Hz), 11. 21 (s, 1H).

40

【0070】

工程6) (1S)-ナフタレン-2-カルボン酸 (1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド (0. 3009. 0. 74 mmol) をテトラヒドロフラン 10 mL とメタノール 10 mL の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素 (0. 019) を窒素雰囲気下で慎重に加えた。水素気流下、室温常圧で水素の吸収が止まるまでした。反応終了後、触媒を去し、溶媒を減圧留去して、(1S)-ナフタレン-2-カ

50

ルボン酸（１－（ヒドロキシカルバモイルメチル）ベンチル）アミド（化合物１）（０．２３０ｇ，９８．６％）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：０．８２－０．８４（３H，m），１．２７－１．３３（４H，m），１．４５－１．５３（２H，m），２．７１－２．７３（２H，m），４．３１（１H，m），７．４９－７．６１（３H，m），７．８８－８．０７（４H，m），８．４０（１H，s），８．７７（１H，br s），１０．３９（１H，br s）。

【００７１】

実施例２（３Ｓ）－３－（２－ナフチルスルホニルアミノ）ヘフタン酸ヒドロキシアミド（化合物２）

工程１） 実施例１、工程５の２－ナフトイルクロリドの代わりに２－ナフタレンスルホニルクロリドを用い、実施例１、工程５と同様の操作をし、（３Ｓ）－３－（２－ナフチルスルホニルアミノ）ヘフタン酸ベンジルオキシアミド（７４．８％）を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：０．５４（３H，J＝６．９Hz），０．８９－１．１７（６H，m），１．９５（２H，d，J＝７．５），３．５０（１H，m），４．５４（２H，s），７．２９（５H，m），７．６５－７．８１（４H，m），８．００－８．１６（３H，m），８．４１（１H，s），１０．９３（１H，s）

10

20

【００７２】

工程２） 実施例１、工程６の（１Ｓ）－ナフタレン－２－カルボン酸（１－（ベンジルオキシカルバモイルメチル）ベンチル）アミドの代わりに（３Ｓ）－３－（２－ナフチルスルホニルアミノ）ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例１、工程６と同様の操作をし、（３Ｓ）－３－（２－ナフチルスルホニルアミノ）ヘフタン酸ヒドロキシアミド（化合物２）（９６．３％）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：０．５４－０．５９（３H，m），０．９３－１．２３（４H，m），１．９３（２H，d，J＝６．９Hz），３．４９（１H，m），７．６１－７．６９（３H，m），７．７９（１H，m），８．００（１H，m），８．０７－８．１４（２H，m），８．４０（１H，s），８．６７（１H，br s），１０．３３（１H，br s）。

30

【００７３】

実施例３（３Ｓ）－３－（３－フェニルウレイド）ヘフタン酸ヒドロキシアミド（化合物３）

工程１）（３Ｓ）－３－アミノヘフタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩（０．２００ｇ，０．６９mmol）をジクロロメタン１０mLに溶解し、トリエチルアミン（０．２０９ｇ，２．０７mmol）を加え、氷冷下しながらフェニルイソシアネート（０．０９８ｇ，０．８２mmol）徐々に加えた後、室温で２時間した。反応液に水１０mLを加え、析出物を取り、水とヘキサンで洗浄、乾燥し、（３Ｓ）－３－（３－フェニルウレイド）ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：０．５４－０．５９（３H，m），０．９３－１．２３（４H，m），１．９３（２H，d，J＝６．９Hz），３．４９（１H，m），７．６１－７．６９（３H，m），７．７９（１H，m），８．００（１H，m），８．０７－８．１４（２H，m），８．４０（１H，s），８．６７（１H，br s），１０．３３（１H，br s）。

40

【００７４】

工程２） 実施例１、工程６の（１Ｓ）－ナフタレン－２－カルボン酸（１－（ベンジル

50

オキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-フェニルウレイド)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-フェニルウレイド)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物3)(96.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.25-1.42 (6H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.90 (1H, m), 6.11 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.75 (1H, br s), 10.41 (1H, br s).

10

【0075】

実施例4 (3S)-3-(3-(4-(トリフルオロメチルフェニル)ウレイド))ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物4)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-(トリフルオロメチルフェニル)ウレイド))ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(88.5%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.83 (3H, m), 1.24 (4H, m), 1.40 (2H, m), 2.17 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.76 (2H, s), 6.29 (1H, m), 7.35 (5H, m), 7.49-7.55 (4H, m), 8.93 (1H, s), 11.03 (1H, s).

20

【0076】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-(4-(トリフルオロメチルフェニル)ウレイド))ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-(トリフルオロメチルフェニル)ウレイド))ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物4)(95.7%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.25 (4H, m), 1.40 (2H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.93 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.51-7.66 (4H, m), 8.76 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.42 (1H, s).

30

【0077】

実施例5 (3S)-3-(3-(1-ナフタレニル)ウレイド))ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物5)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに1-ナフチルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(1-ナフタレニル)ウレイド))ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(99.1%)を無色固形物として得た。

40

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84-0.86 (3H, m), 1.23-1.45 (6H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.61 (1H, m), 7.31-7.53 (9H, m), 7.85-8.11 (3H, m), 8.54 (1H, s), 11.04 (1H, s).

【0078】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-(1-ナフタレニル)ウレイド)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同

50

様の操作をし、(3S)-3-(3-(1-ナフタレニル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物5)(98.7%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84-0.88 (3H, m), 1.26-1.45 (4H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.03-2.26 (2H, m), 3.97 (1H, m), 6.47-6.67 (2H, m), 6.85-6.97 (1H, m), 7.36-7.61 (3H, m), 7.85-8.11 (2H, m), 8.72-8.75 (1H, m), 10.38-10.42 (1H, m).

【0079】

実施例6 (3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物6)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりにベンゾイルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(97.4%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.26 (4H, m), 1.46-1.48 (2H, m), 2.21 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.09 (1H, m), 4.76 (2H, s), 7.32-7.35 (5H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 7.93-7.96 (2H, m), 8.76 (1H, m), 10.64 (1H, s), 11.07 (1H, s).

【0080】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゾイルウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物6)(96.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, m), 1.27 (4H, m), 1.48 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 4.10 (1H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 7.93-7.95 (2H, m), 8.78 (1H, m), 10.58 (1H, m).

【0081】

実施例7 (3S)-3-(3-ベンゼンスルホニルレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物7)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりにベンゼンスルホニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゼンスルホニルレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(49.6%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71-0.76 (3H, m), 1.01-1.27 (6H, m), 2.06 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.74 (1H, m), 4.72 (2H, s), 6.56 (1H, m), 7.33-7.35 (5H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

【0082】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ベンゼンスルホニルレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ベンゼンスルホニルレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物7)(97.3%)を無色結晶として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, *d*, J = 7.2 Hz), 1.00-1.55 (4H, *m*), 1.23-1.33 (2H, *m*), 2.04-2.07 (2H, *m*), 3.74 (1H, *m*), 6.57 (1H, *m*), 7.53-7.66 (3H, *m*), 7.85-7.88 (2H, *m*), 8.77 (1H, *s*), 10.41 (1H, *s*), 10.57 (1H, *br s*).

【0083】

実施例8 (3S)-3-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物8)

工程1) 実施例3、工程1のフェニルイソシアネートの代わりに4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートを用い、実施例3、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(64.3%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71-0.76 (3H, *m*), 1.00-1.27 (6H, *m*), 2.06-2.07 (2H, *m*), 3.75 (1H, *m*), 4.71 (2H, *s*), 6.58 (1H, *m*), 7.35 (5H, *m*), 7.63-7.65 (2H, *m*), 7.86-7.89 (2H, *m*), 10.66 (1H, *s*), 11.01 (1H, *s*).

【0084】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-(4-クロロベンゼンスルホニル)ウレイド)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物8)(99.0%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.74 (3H, *d*, J = 7.2 Hz), 1.01-1.33 (6H, *m*), 2.04-2.06 (2H, *m*), 3.74 (1H, *m*), 6.66 (1H, *m*), 7.55-7.68 (4H, *m*), 7.86-7.89 (2H, *m*), 10.12 (1H, *br s*), 10.42 (1H, *s*), 10.61 (1H, *s*).

【0085】

実施例9 (1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-ナフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物9)

工程1) トリホスゲン(0.075g, 0.25mmol)をジクロロメタン2mLに溶解し、(3S)-3-アミノヘフタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(0.200g, 0.69mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0.196g, 1.51mmol)のジクロロメタン溶液4mLを30分かけて室温で滴下した。室温で5分した後、L-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩(0.202g, 0.69mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0.196g, 1.51mmol)のジクロロメタン溶液2mLを加えた。室温で1時間した後、反応液にジクロロメタン100mLを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧留去して得られた無色固形物を酢酸エチル2mLで再結晶して、(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-((2-ナフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(0.156g, 0.29mmol, 41.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.88-0.91 (9H, *m*), 1.23 (4H, *m*), 1.48 (2H, *m*), 1.67 (1H, *m*), 2.50 (1H, *m*), 2.73 (1H, *m*), 3. 50

2.2-3.53 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.89 (2H, s), 6.38 (1H, m), 7.34-7.45 (7H, m), 7.60 (1H, m), 7.70-7.85 (3H, m), 8.27 (1H, s), 10.23 (1H, s).

【0086】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-(2-ナフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 3S)-3-(3-(3-メチル-1-(2-ナフタレニル)カルバモイル)ブチル)ウレイド)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物9)(98.1%)を無色結晶として得た。

10

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84-0.91 (9H, m), 1.23-1.25 (4H, m), 1.49 (4H, m), 1.68 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 16.5, 8.4 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 16.5, 4.8 Hz), 2.73 (1H, m), 4.36 (1H, m), 6.44 (1H, m), 7.34-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.77-7.85 (3H, m), 8.28 (1H, s), 10.24 (1H, s).

【0087】

20

実施例10 (1S, 2S)-1-(1-(1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物10)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-プロリンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(1-(1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(70.7%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.23-1.42 (8H, m), 1.68-1.93 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.24 (1H, m), 4.90 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 7.97 (1H, s).

30

【0088】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(1-(1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(1-(1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物10)(97.7%)を無色結晶として得た。

40

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.24-1.45 (6H, m), 1.68-1.93 (3H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 3.36-3.46 (3H, m), 3.57 (3H, s), 4.24 (1H, m), 7.79 (1H, s), 9.61 (1H, s).

【0089】

実施例11 (1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-((4-アミノフェニル)アミド)1-((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物11)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-

50

アロリン4-ニトロアニリドトリフルオロ酢酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド)2-((4-ニトロフェニル)アミド)(58.8%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.23-1.45 (6H, m), 1.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.47 (2H, m), 3.58 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.90 (2H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.18-8.21 (2H, m), 10.47 (1H, s).

【0090】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド)2-((4-ニトロフェニル)アミド)を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-((4-アミノフェニル)アミド)1-((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物11)(98.0%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.85 (3H, m), 1.24-1.45 (8H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 16.5, 8.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 16.5, 4.5 Hz), 3.33 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.79 (1H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.28 (2H, s), 9.32 (1H, s).

【0091】

実施例12 (1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)(化合物12)

工程1) 実施例9、工程1のL-ロイシン-2-ナフチルアミド塩酸塩の代わりにL-アロリン-2-ナフチルアミド塩酸塩を用い、実施例9、工程1と同様の操作をし、((1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)(58.2%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.84 (3H, m), 1.23-1.47 (8H, m), 1.83-1.98 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.58 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.90 (2H, s), 7.36-7.45 (9H, m), 7.59 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.29 (1H, m), 10.00 (1H, m).

【0092】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド)2-((2-ナフタレニル)アミド)を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-((1-ヒドロキシカルバ

モイルメチル)ベンチル)アミド)2-(2-ナフタレニル)アミド(化合物12)
(95.6%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.82-0.86 (3H, m), 1.24-1.45 (8H, m), 1.83-1.99 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.42 (1H, *dd*, J = 16.5, 8.4 Hz), 2.69 (1H, *dd*, J = 16.5, 4.8 Hz), 3.31 (1H, m), 3.59 (1H, m), 4.47 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.78 (3H, m), 8.27 (1H, m), 8.28 (1H, s), 9.62 (1H, m), 10.00 (1H, s). 10

【0093】

実施例13 (1S, 2S)-1-(ナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物13)

工程1) Boc-protected proline (0.268g, 1.24mmol)をジクロロメタン150mLに溶解し、氷冷下、(3S)-3-aminoheptanoic acid benzyl oxycarbonyl salt (0.300g, 1.04mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.140g, 1.04mmol)およびN-methylmorpholine (0.315g, 3.12mmol)を加えて、最後に1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide salt (0.264g, 1.35mmol)を加えて、室温で終夜した。反応終了後、反応液にジクロロメタン50mLと水50mLを加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して無色固形物を得た。これをアセトンから再結晶して得られた無色結晶を酢酸エチル10mLに溶解し、氷冷下4Nの塩酸-酢酸エチル溶液(2.62g, 10.50mmol)を加えた。室温で3時間した後、溶媒を減圧留去し、残りに酢酸エチル100mLを加え、再び溶媒を減圧留去して得られた無色固形物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒(1:10 v/v)から再結晶して、(1S, 2S)-1-pyrrolidine-2-carboxylic acid(1-(benzyl oxycarbonyl methyl)benzyl)amide salt (0.400g, 97.4%)を無色結晶として得た。 20

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.81-0.84 (3H, m), 1.22-1.38 (6H, m), 1.83 (2H, m), 2.09-2.26 (2H, m), 3.14-3.32 (4H, m), 4.08 (2H, m), 4.74 (2H, s), 7.36-7.39 (5H, m), 8.45 (1H, m), 9.64 (1H, m), 11.09 (1H, s). 30

【0094】

工程2) (1S, 2S)-1-pyrrolidine-2-carboxylic acid(1-(benzyl oxycarbonyl methyl)benzyl)amide saltをジクロロメタン10mLに溶解し、トリエチルアミン(0.209g, 2.07mmol)を加えて、氷冷下しながら2-ナフトイルクロリド(0.075g, 0.39mmol)を滴下し、室温で5時間した。反応液に水10mLとジクロロメタン50mLを加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して得られた無色固形物を酢酸エチルから再結晶して、(1S, 2S)-1-(naphthalen-2-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid(1-(benzyl oxycarbonyl methyl)benzyl)amide (0.118g, 69.4%)を無色結晶として得た。 40

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.58-0.63 (3H, m), 0.82-0.98 (4H, m), 1.21-1.43 (4H, m), 1.85 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.61 (2 50

H. m), 4.71-4.75 (2H. m), 7.34 (5H. m),
7.51-7.64 (3H. m), 7.77-8.12 (5H. m), 10.
91-10.98 (1H. m).

【0095】

工程3) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジル
オキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(ナフタ
レン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイ
ルメチル)ベンチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)
-1-(ナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキ
シカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物13)(99.2%)を無色結晶とし
て得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.62-0.70 (3H. m), 0.82-0.92 (4H. m), 1.23-1.39 (4H. m), 1.85-1.92 (2H. m), 2.10 (2H. m), 3.62 (2H. m), 7.55-7.64 (3H. m), 7.88-7.95 (4H. m), 8.12 (1H. s), 8.73 (1H. m), 10.36 (1H. m).

【0096】

実施例14 (1S, 2S)-1-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン
酸(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミド(化合物14)

工程1) 実施例13、工程2の2-ナフトイルクロリドの代わりに2-ニトロベンゾイ
ルクロリドを用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(1S, 2S)-1-(4-
ニトロベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメ
チル)ベンチル)アミド(83.7%)を無色固形物として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71-0.81 (3H. m), 1.02-1.37 (4H. m), 1.84-1.96 (4H. m), 2.09 (2H. m), 3.25 (1H. m), 3.57 (1H. m), 3.76 (1H. m), 4.01 (1H. m), 4.19 (1H. m), 4.40 (1H. m), 4.71-4.74 (2H. m), 7.35 (5H. m), 7.58-7.79 (2H. m), 8.19-8.29 (2H. m), 10.92-10.98 (1H. m).

【0097】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジル
オキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 2S)-1-(4-ニ
トロベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメ
チル)ベンチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 2S)-1
-(4-アミノベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ヒドロキシカルバモイ
ルメチル)ベンチル)アミド(化合物14)(97.8%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.82 (3H. m), 1.12-1.33 (6H. m), 1.80 (2H. m), 2.06 (2H. m), 3.52 (2H. m), 3.96 (1H. m), 4.31 (1H. m), 5.48 (2H. m), 6.48-6.50 (2H. m), 7.24 (2H. br s), 7.68 (1H. d, J = 8.4 Hz), 8.71 (1H. s), 10.36 (1H. s).

【0098】

実施例15 (1S, 1S)-1-(ナフタレン-2-カルボン酸)(1-(1-(ヒ
ドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)アミド(化合物15)

工程1) 実施例13、工程1のBoc-L-プロリンの代わりにN-Boc-L-ロイ
シン-Osuを用い、実施例13、工程1と同様の操作をし、(2S, 3S)-3-(2

10

20

30

40

50

ーアミノー4ーメチルペンタノイルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(56.5%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80-0.93 (9H, m), 1.17-1.72 (9H, m), 2.13 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.70 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 8.23 (3H, m), 8.44 (1H, m), 11.16 (1H, s).

【0099】

工程2) 実施例13、工程2の(1S, 2S)-ピロリジン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミド塩酸塩の代わりに(2S, 3S)-3-(2-アミノ-4-メチルペンタノイルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩を用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(1S, 1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)アミド(69.4%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80 (3H, m), 0.91 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.10-1.80 (9H, m), 2.11 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.05 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.75 (2H, s), 7.36 (5H, m), 7.80 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.95-7.09 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.59 (1H, m), 11.00 (1H, s).

【0100】

工程3) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)アミドの代わりに(1S, 1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)アミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 1S)-1-(ナフタレン-2-カルボン酸)(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)アミド(化合物15)(99.8%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80-0.95 (9H, m), 1.05-1.80 (9H, m), 2.10 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.49 (1H, m), 7.59 (5H, m), 7.65-7.85 (1H, m), 7.87-8.20 (4H, m), 8.40-8.62 (1H, m), 8.70 (1H, br), 10.36 (1H, br).

【0101】

実施例16 (1S, 1S)-4-アミノ-N-(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)ベンズアミド(化合物16)

工程1) 実施例13、工程1のBoc-レ-プロリンの代わりにN-Boc-レ-ロイシン-OSuを用いて実施例13、工程1と同様に操作をし、さらに実施例13、工程2の2-ナフトイルクロリドの代わりに2-ニトロベンゾイルクロリドを用い、実施例13、工程2と同様の操作をし、(1S, 1S)-N-(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ペンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)-4-ニトロベンズアミド(42.0%)を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.81 (3H, m), 0.88 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.22 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.10 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.37 (5H, m), 7.84 (

2 H. m). 8.12 (2 H. m). 8.31 (2 H. m). 8.81 (1 H. m). 10.99 (1 H. s).

【0102】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1S, 1S)-N-(1-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)-4-ニトロベンズアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1S, 1S)-4-アミノ-N-(1-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチル)カルバモイル)-3-メチルブチル)ベンズアミド(化合物16)(97.9%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.75-0.95 (9 H. m), 1.10-1.70 (9 H. m), 2.10 (2 H. m), 4.01 (1 H. m), 4.40 (1 H. m), 6.54 (2 H. d, J = 8.7 Hz), 7.62 (2 H. m), 7.68 (2 H. m), 7.86 (2 H. m), 8.72 (1 H. s), 10.36 (1 H. s)

【0103】

実施例17 (3S)-3-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物17)

工程1) (3S)-3-アミノヘプタン酸ベンジルオキシアミド塩酸塩(0.200g, 0.69mmol)をジクロロメタン10mLに溶解し、トリエチルアミン(0.209g, 2.07mmol)を加えて、氷冷下しながら1-ナフチルスルホニルクロリド(0.187g, 0.82mmol)を加え、室温で終夜した。反応液に水10mLを加え、ジクロロメタンを減圧留去し、(3S)-3-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(91.1%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.38 (3 H. t, J = 6.9 Hz), 0.57-0.88 (4 H. m), 1.08 (2 H. m), 2.00 (2 H. m), 4.67 (2 H. s), 7.34 (5 H. m), 7.62-7.78 (3 H. m), 7.95 (1 H. m), 8.08 (1 H. m), 8.18-8.24 (2 H. m), 8.66 (2 H. m), 10.96 (1 H. s).

【0104】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(1-ナフチルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物17)(88.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.38 (3 H. t, J = 6.9 Hz), 0.50-0.92 (4 H. m), 1.02-1.35 (2 H. m), 1.96 (2 H. m), 3.39 (1 H. m), 7.62-7.75 (3 H. m), 7.94 (1 H. m), 8.09 (1 H. m), 8.16-8.24 (2 H. m), 8.65-8.68 (2 H. m), 10.34 (1 H. s).

【0105】

実施例18 (3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物18)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフチルスルホニルクロリドの代わりにフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(80.7%)を無色ガラス状物質として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.69 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.82-1.22 (6H, m), 1.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.72 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.54-7.73 (4H, m), 7.80 (2H, m), 10.99 (1H, s).

【0106】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(フェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物18)(97.5%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.70 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.85-1.34 (6H, m), 1.93 (2H, m), 3.45 (1H, m), 7.54-7.70 (4H, m), 7.71-7.88 (2H, m), 8.74 (1H, br s), 10.41 (1H, s).

【0107】

実施例19 (3S)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物19)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりにキノリン-8-イルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(キノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(75.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.49 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.72-1.00 (4H, m), 1.05-1.28 (2H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.33 (6H, m), 7.74 (2H, m), 8.31 (2H, m), 8.55 (1H, m), 9.08 (1H, m), 10.89 (1H, s).

【0108】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(キノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物19)(39.5%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.82-1.07 (4H, m), 1.07-1.34 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.32 (3H, m), 5.90 (1H, s), 6.45 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, m), 8.72 (1H, s), 10.38 (1H, s).

【0109】

実施例20 (3S)-3-(4-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物20)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(80.7%)を無色固体として得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.18-1.37 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.54 (1H, m), 4.68 (2H, s), 7.34 (6H, m), 8.04 (2H, m), 8.41 (2H, m), 10.96 (1H, s).

【0110】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物20)(82.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.75 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.90-1.30 (6H, m), 1.92 (2H, m), 3.54 (1H, m), 5.88 (2H, s), 6.59 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, m), 8.71 (1H, s), 10.35 (1H, s).

【0111】

実施例21 (1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(化合物21)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(88.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.68 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.26 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (5H, s), 7.65 (1H, m), 7.77-7.75 (2H, m), 7.93 (1H, m), 10.98 (1H, s).

【0112】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチルを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(化合物21)(99.0%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.69 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.20 (4H, m), 1.27 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.60 (1H, s), 3.86 (3H, s), 7.35 (1H, m), 7.62-7.78 (3H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 8.76 (1H, s), 10.41 (1H, s).

【0113】

実施例22 (3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアゾール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物22)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾールスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアゾール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(67.9%)を無色泡状物質

10

20

30

40

50

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.00–1.38 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.73 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.00 (1H, s), 12.47 (1H, s).

【0114】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアゾール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アセトアミド-4-メチル-チアゾール-5-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物22)(51.3%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 0.98–1.38 (6H, m), 2.01 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.51 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.74 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.46 (1H, br s).

【0115】

実施例23 (3S)-3-(2-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物23)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(81.3%)を微黄色ガラス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.69 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.94–1.20 (4H, m), 1.30 (1H, m), 2.09 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.36 (6H, m), 7.85 (2H, m), 7.99 (3H, m), 11.01 (1H, s).

【0116】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物23)を定量的に無色ガラス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.71 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.00 (4H, m), 1.19 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.45 (1H, m), 5.87 (2H, s), 6.60 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (2H, m), 8.73 (1H, s), 10.37 (1H, br s).

【0117】

実施例24 (3S)-3-(3-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物24)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-ニトロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(81.5%)を無色固体として得た。

8%)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.70 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.92-1.18 (4H, m), 1.18-1.36 (2H, m), 2.00 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.67 (2H, s), 7.35 (6H, m), 8.21 (2H, m), 8.46 (1H, m), 8.53 (1H, m), 10.97 (1H, br s).

【0118】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-ニトロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-アミノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物24)を定量的に無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.74 (3H, t, J = 6.3 Hz), 0.90-1.40 (6H, m), 1.95 (2H, m), 3.52 (1H, m), 5.54 (2H, br s), 6.72 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (1H, m), 8.73 (1H, s), 10.38 (1H, s).

【0119】

実施例25 (3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物25)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-シアノフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(83.5%)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.15 (4H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.51 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.96 (3H, m), 8.08 (2H, m), 10.98 (1H, s).

【0120】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物25)(87.0%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.90-1.34 (6H, m), 1.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.43 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.52 (1H, br s), 7.68 (2H, m), 8.75 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

【0121】

実施例26 (3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物26)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりにベンジルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミド(74.0%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.85 (3H, m)

), 1. 14-1. 46 (6H, m), 2. 11 (1H, m), 2. 23 (1H, m), 3. 62 (1H, m), 4. 25 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4. 32 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4. 80 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7. 31-7. 45 (10H, m), 11. 08 (1H, s).

【0122】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(ベンジルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-ベンジルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物26)(95.1%)を無色固体として得た。 10

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 85 (3H, m), 1. 14-1. 46 (6H, m), 2. 10 (1H, m), 2. 21 (1H, m), 3. 65 (1H, m), 4. 24 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4. 31 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7. 04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7. 36 (5H, m), 8. 80 (1H, s), 10. 48 (1H, s).

【0123】

実施例27 (3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物27) 20

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(68.4%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0. 92-1. 12 (4H, m), 1. 12-1. 32 (2H, m), 1. 98 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3. 45 (1H, m), 4. 72 (2H, s), 7. 28-7. 47 (7H, m), 7. 69 (1H, br s), 7. 85 (2H, m), 10. 98 (1H, br s). 30

【0124】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物27)を定量的に微褐色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 72 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0. 87-1. 40 (6H, m), 1. 95 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 7. 43 (2H, m), 7. 68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7. 85 (2H, m), 8. 73 (1H, s), 10. 38 (1H, s). 40

【0125】

実施例28 (1'S)-3-(1-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物28)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-(クロロスルホニル)安息香酸を用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-3-(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(72.2%)を微黄色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 67 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0. 80-1. 34 (6H, m), 1. 99 (50

2 H. d . $J = 6.3$ Hz). 3.45 (1 H. m). 4.70 (2 H. s). 7.35 (5 H. s). 7.73 (1 H. m). 7.82 (1 H. m). 8.02 (1 H. m). 8.14-8.17 (1 H. m). 8.34 (1 H. m). 10.98 (1 H. s).

【0126】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1'S)-3-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-3-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物28)(88.3%)を微褐色ガラス状物質として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.67 (3 H. t . $J = 6.9$ Hz). 0.80-1.38 (6 H. m). 1.96 (2 H. m). 3.46 (1 H. m). 7.73 (1 H. m). 7.81 (1 H. m). 8.03 (1 H. m). 8.16 (1 H. m). 8.35 (1 H. s). 8.75 (1 H. br s). 10.37 (1 H. br s). 13.30 (1 H. br s).

【0127】

実施例29 (1'S)-4-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物29)

20

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに4-(クロロスルホニル)安息香酸を用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(1'S)-4-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(62.0%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.68 (3 H. t . $J = 6.9$ Hz). 0.88-1.12 (4 H. m). 1.12-1.32 (2 H. m). 1.96 (2 H. m). 3.35 (1 H. m). 4.70 (2 H. s). 7.35 (5 H. s). 7.82 (1 H. d . $J = 8.4$ Hz). 7.90 (2 H. m). 8.11 (2 H. m). 10.97 (1 H. s).

30

【0128】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1'S)-4-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-4-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物29)(78.7%)を無色ガラス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.69 (3 H. t . $J = 5.7$ Hz). 1.05 (4 H. m). 1.24 (2 H. m). 1.95 (2 H. m). 3.46 (1 H. m). 7.82 (1 H. d . $J = 7.5$ Hz). 7.90 (2 H. m). 8.11 (2 H. m). 8.74 (1 H. br s). 10.39 (1 H. s).

40

【0129】

実施例30 (3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物30)

工程1) 実施例1、工程5の2-ナフトイルクロリドの代わりにビフェニル-4-スルホニルクロリドを用い、実施例1、工程5と同様の操作をし、(3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(56.8%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.68 (3 H. t

50

J = 6.9 Hz), 0.90-1.18 (4H, m), 1.18-1.34 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.40-7.58 (3H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (5H, s), 10.99 (1H, s).

【0130】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物30)(89.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.68 (3H, t, J = 6.0 Hz), 0.90-1.15 (4H, m), 1.15-1.39 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.45 (1H, m), 7.44-7.54 (3H, m), 7.62-7.80 (2H, m), 7.88 (5H, s), 8.74 (1H, br s), 10.41 (1H, br s).

【0131】

実施例31 (3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物31)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(87.7%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.11 (4H, m), 1.11-1.33 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.49 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.43-7.60 (2H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.79 (1H, m), 10.99 (br s, H).

【0132】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(3-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物31)(91.9%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.71 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.38 (6H, m), 1.96 (2H, m), 3.48 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.73 (1H, s), 10.39 (1H, s).

【0133】

実施例32 (3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物32)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに2-フルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(87.8%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.70 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.87-1.29 (6H, m), 2.05 (

10

20

30

40

50

2 H. m), 3.48 (1 H. m), 4.72 (2 H. s), 7.13 (1 H. d, J = 7.5 Hz), 7.47-7.57 (6 H. m), 7.68 (1 H. m), 7.81 (1 H. m), 7.95 (1 H. m), 11.00 (1 H. br s).

【0134】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(2-フルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物32)(98.2%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.70 (3 H. t, J = 7.1 Hz), 0.89-1.38 (6 H. m), 2.03 (2 H. m), 3.45 (1 H. m), 7.28-7.55 (2 H. m), 7.69 (1 H. m), 7.81 (1 H. m), 7.93-7.96 (1 H. m), 10.39 (1 H. s).

【0135】

実施例33 (1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物33)

工程1) 実施例21、工程1で得られた(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸メチル(0.5g, 1.1mmol)をメタノール50mLに溶解し、氷冷下、水7mLと1N-水酸化ナトリウム水溶液3.5mLを加え10分間した後、室温で7時間した。反応液を1N-塩酸でpH7とし、減圧濃縮後さらに1N-塩酸でpH2とした。この液を酢酸エチル20mLで5回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機物を去した後、溶媒を減圧留去して、(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(0.364g, 75.4%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.67 (3 H. t, J = 7.1 Hz), 0.91-1.18 (4 H. m), 1.27 (2 H. m), 2.05 (2 H. m), 3.60 (1 H. m), 4.72 (2 H. s), 7.01 (1 H. m), 7.36 (5 H. s), 7.71-7.71 (3 H. m), 7.93 (1 H. m), 10.98 (1 H. s), 13.58 (1 H. br s).

【0136】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(1'S)-2-(1'-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸を用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(1'S)-2-(1'-(ヒドロキシカルバモイルメチル)ベンチルスルファモイル)安息香酸(化合物33)(89.1%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.68 (3 H. t, J = 6.0 Hz), 0.92-1.18 (4 H. m), 1.28 (2 H. m), 2.04 (2 H. m), 3.60 (1 H. m), 7.03-7.05 (1 H. m), 7.71 (3 H. m), 7.93 (1 H. m), 8.76 (1 H. br s), 10.40 (1 H. s), 13.50 (1 H. br s).

【0137】

実施例34 (3S)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘプタン酸ヒドロキシアミド(化合物34)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに5-クロ

10

20

30

40

50

ロナフタレン-2-イルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をし、得られた残 を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶し、(3S)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(84.5%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.57 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.88-1.12 (4H, m), 1.22 (2H, m), 1.97 (2H, m), 3.56 (1H, m), 7.33 (5H, m), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.54 (1H, m), 10.96 (1H, s).

【0138】

工程2) 実施例1、工程6の(1S)-ナフタレン-2-カルボン酸(1-(ベンジルオキシカルバモイルメチル)ベンチル)アミドの代わりに(3S)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例1、工程6と同様の操作をし、(3S)-3-(5-クロロナフタレン-2-イルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物34)(96.8%)を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.57 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.82-1.38 (6H, m), 1.95 (2H, m), 3.52 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.38 (1H, m), 8.54 (1H, m), 10.37 (1H, s).

【0139】

実施例35 (3S)-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ヒドロキシアミド(化合物35)

工程1) 実施例17、工程1の1-ナフタレンスルホニルクロリドの代わりに3,4-ジフルオロフェニルスルホニルクロリドを用い、実施例17、工程1と同様の操作をして得られた残 を酢酸エチル/n-ヘキサンで洗浄し、(3S)-3-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(97.6%)を無色固体として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.73 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-1.38 (6H, m), 2.00 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.71 (2H, s), 7.36 (5H, m), 7.68 (1H, m), 7.80 (2H, m), 7.81 (1H, m), 10.98 (1H, br s).

工程2) (3S)-3-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(0.400g, 0.93mmol)をピリジン5mLに溶解し、モルホリン(0.810g, 9.30mmol)を加えて、80℃で4日間 した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル100mLと水50mLを加え分液した。有機層を分取し、水(50mL×2)および飽和食塩水(50mL)で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶し、(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルスルホニルアミノ)ヘフタン酸ベンジルオキシアミド(51.8%)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90-1.34 (6H, m), 1.99 (2H, m), 3.09 (4H, m), 3.43 (1H, m), 3.73 (4H, m), 4.71 (2H, s), 7.16 (1H, m), 7.36 (5H, s), 7.43-7.58 (2H, m), 10.98 (1H, br s).

【0140】

10

20

30

40

50

工程 3) 実施例 1、工程 6 の (1S) - ナフタレン - 2 - カルボン酸 (1 - (ベンジルオキシカルバモイルメチル) ベンチル) アミドの代わりに (3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルスルホニルアミノ) ヘプタン酸ベンジルオキシアミドを用い、実施例 1、工程 6 と同様の操作をし、(3S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルスルホニルアミノ) ヘプタン酸ヒドロキシアミド (化合物 35) (66.0%) を無色ガラス状物質として得た。

¹H-NMR スペクトル (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.88-1.35 (6H, m), 1.97 (2H, m), 3.11 (4H, m), 3.75 (4H, m), 4.10 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 8.73 (1H, s), 10.39 (1H, s). 10

【0141】

試験例 1

試験管内における大腸菌由来 Ni-PDF 酵素阻害活性の測定を Lazennec の方法 (Lazennec, C. and Meinzel, T. Anal. Biochem., 244, 1997, 180-182.) に準じて行った。なお、Ni-PDF の単離精製は、Chen の方法 (Chen, Dawn Z.; Patel, Dinesh V.; HackbARTH, Corinne J.; Wang, Wen; Dreyer, Geoffrey; Young, Dennis C.; Margolis, Peter S.; Wu, Charlotte; Ni, Zi-Jie; Trias, Joaquim; White, Richard J.; Yuan, Zhongyu, Biochemistry, 39, 2000, 1256-62.) に準じて行った。すなわち、50 mM の N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジーン - N' - 2 - エタンスルホン酸 (HEPES, pH 7.2)、10 mM の塩化ナトリウム、0.2 mg/mL の牛血清アルブミン (BSA) の緩衝溶液 (90 μL) にジメチルスルホキシドに溶解した被試験薬 (10 μL) と Ni-PDF (0.021 U/mg, 10 μL) を入れ室温で 10 分間インキュベーションした。そこに、0.021 U/mg のホルメートデヒドロゲナーゼ (FDH)、1 mM の酸化型ベータニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (β-NAD⁺) 0.6 mM、0.1 mM ホルミルメチオニンアラニンセリン (fMAS) の混合溶液 (90 μL) を加え 20 分間反応させた後、340 nm における吸光度減少の値 (A) を測定した。被試験薬を含まない反応液と Ni-PDF を含まない反応液をそれぞれ同時に同じ条件下で測定した吸光度減少の値 (B, C) を下記の式にあてはめ、種々の濃度における被試験薬の阻害率 (%) を算出した。

阻害率 (%) = {1 - (A - C) / (B - C)} × 100

A: Ni-PDF および被試験薬を含む反応液の 340 nm における吸光度減少の値

B: 被試験薬を含まない反応液の 340 nm における吸光度減少の値

C: Ni-PDF を含まない反応液の 340 nm における吸光度減少の値

さらに、反応液中の被試験薬の濃度との関係に対数グラフにプロットし、50% 阻害に必要な量 (IC₅₀) を求めた。

【0142】

試験結果 1

その結果を表 6 に示す。

【0143】

【表 6】

| 被試験薬 (化合物番号) | IC ₅₀ (μM) |
|-----------------|-----------------------|
| 1 | 4.656 |
| 2 | 0.408 |
| 5 | 2.170 |
| 9 | 3.660 |
| 13 | 0.845 |
| 14 | 0.931 |
| 15 | 0.0958 |
| 16 | 0.845 |
| 17 | 0.127 |
| 18 | 0.365 |
| 19 | 0.138 |
| 20 | 0.141 |
| 21 | 0.162 |
| 30 | 0.080 |

10

上記の表6中以外の本発明化合物についても、同等のPDF酵素阻害活性が認められた。

【0144】

試験例2

抗菌活性の測定を、日本化学療法学会の微量液体希釈による最小発育阻止濃度(MIC)測定法(微量液体希釈法)(Chemotherap_y 1990, 38 (1), p. 103-105)に準じて行った。即ち、U字型ウエルのマイクロプレートに、CaイオンとMgイオンを添加したミューラーヒントン培地を1ウエルあたり100μL分注し、各被試験薬をそれぞれ256、128、64、32、16、8、4、および2μg/mLとなるように添加し、希釈した。これに最終接種菌量が約10⁴ CFU/ウエルとなるように被検菌液を接種し、約35℃で18~24時間培養後、観察を行った。なお、被試験薬の溶解にはジメチルスルホキシドを使用した。

【0145】

試験結果2

その結果を表7に示す。

【0146】

【表7】

| 被試験薬 (化合物番号) | MIC (μg/mL) | |
|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | <i>S. aureus</i> ^a | <i>E. coli</i> ^b |
| 2 | 64 | 8 |
| 19 | 256 | 64 |
| 25 | >256 | 64 |
| 27 | >256 | 64 |
| 30 | 64 | 256 |
| 34 | 64 | 32 |

a : スタヒロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) (ATCC 25923) .

b : エシエリキア・コリ (*Escherichia coli*) (ATCC 25922) .

40

50

上記の表 7 中以外の本発明化合物についても、同等の抗菌活性が認められた。

【0147】

製剤例 1 錠剤

| | |
|--------------|-------|
| 化合物 2 | 100mg |
| 乳糖 | 80mg |
| デンプン | 17mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

以上の成分を 1 錠分の材料として均一に混合し、常法により錠剤を成形する。必要に応じて糖衣を付してもよい。

【0148】

製剤例 2 軟膏剤

| | |
|---------|---------|
| 化合物 30 | 1g |
| 精製ラノリン | 5g |
| サラシミツロウ | 5g |
| 白色ワセリン | 全量 100g |

以上の成分を常法により混和して軟膏剤とする。

【0149】

製剤例 3 点眼剤

| | |
|---------------|----------|
| 化合物 19 | 50mg |
| ホウ酸 | 700mg |
| ホウ砂 | 適量 |
| 塩化ナトリウム | 500mg |
| ヒドロキシメチルセルロース | 0.5g |
| エデト酸ナトリウム | 0.05mg |
| 塩化ベンザルコニウム | 0.005mg |
| 滅菌精製水 | 全量 100mL |

以上の成分を常法により混和して点眼剤とする。

【0150】

製剤例 4 カプセル剤

| | |
|-------------|------|
| 化合物 34 | 75mg |
| マンニトール | 75mg |
| デンプン | 17mg |
| ステアリン酸カルシウム | 3mg |

以上の成分を 1 カプセル剤分の材料として均一に混合し、常法により 粒状とし、硬カプセルに充填する。

【0151】

【発明の効果】

本発明の一般式 (I) で表される化合物およびその塩は、優れた P D F 阻害作用および抗菌作用を有しているため、P D F 阻害剤および抗菌剤として用いることができる。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷

A 6 1 K 31/401
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 C 259/10
 C 0 7 C 275/16
 C 0 7 C 275/28
 C 0 7 C 275/30
 C 0 7 C 275/54
 C 0 7 C 311/13
 C 0 7 C 311/19
 C 0 7 C 311/58
 C 0 7 D 207/16
 C 0 7 D 215/06
 C 0 7 D 277/46
 C 0 7 D 295/08
 // C 0 7 B 53/00
 C 0 7 M 7:00

F I

A 6 1 K 31/401
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 C 259/10
 C 0 7 C 275/16
 C 0 7 C 275/28
 C 0 7 C 275/30
 C 0 7 C 275/54
 C 0 7 C 311/13
 C 0 7 C 311/19
 C 0 7 C 311/58
 C 0 7 D 207/16
 C 0 7 D 215/06
 C 0 7 D 277/46
 C 0 7 D 295/08 Σ
 C 0 7 B 53/00 G
 C 0 7 M 7:00

テーマコード (参考)
 4H006

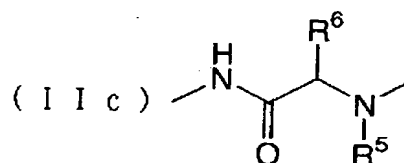
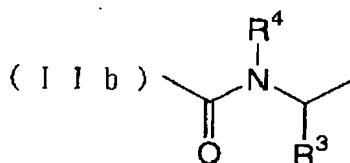
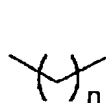
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC28 BC73 BC82 GA12 MA01 MA04
 MA23 MA35 MA37 MA41 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA66
 NA14 XB35 XC20
 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 HA28 HA29 JA13 MA01 MA04 MA43
 MA55 MA57 MA61 MA72 MA75 MA76 MA78 MA79 MA86 NA14
 XB35 XC20
 4H006 AA01 AA03 AB20 AB29 AC81

【要約の続き】

式(IIb)

式(IIc)

式(IIId)



(I I d)

(式(IIb)中、nは0または1の整数を示し、式(IIc)中、R³とR⁴は水素またはC4～6のアルキル基、または連結してC3～7のアルキレン基を示す。)または(式(IIId)中、R⁵とR⁶は水素またはC1～5のアルキル基、または連結してC3～7のアルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有するペプチドホルミラーゼ阻害剤および抗菌剤。

【選択図】なし